

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

145

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Raymond GARNIER

Né le 30 janvier 1915, à Pleurtuit (Ille-et-Vilaine)

Étude

sur le

Diagnostic biologique des Anomalies
de la Gestation

Président : M. LÉVY-SOLAL, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Raymond GARNIER

Né le 30 janvier 1915, à Pleurtuit (Ille-et-Vilaine)

Étude

sur le

Diagnostic biologique des Anomalies
de la Gestation

Président : M. LÉVY-SOLAL, *Professeur*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1939

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSUS.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N..
Professeurs sans chaire	HASARD.
	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE..... Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY..... Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.).. Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.).. Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 COSTE..... Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK..... Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES ... Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.

MM.

LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LAVIER..... Parasitologie.
 LELONG..... Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY.... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MÉNÉGAUX... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET.... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgi-
 cale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD..... Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT.. Physiologie.
 GUÉNIOT..... Obs étrique.
 HEITZ-BOYER... Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS.... Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER..... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie
 SCHWARTZ..... Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL..... Obstétrique.

IV. -- AGREGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.
ALAJOUANINE.
AUBERTIN.
BRULÉ.
CHABROL.
DONZELOT.
DUVOIR.
LIAN.
VALLERY-RADOT
(Pasteur).
SÉZARY.

Clinique médicale.

MM.
BASSET.
BROCQ.
CADENAT.
GATELLIER.
MOURE.
QUENU.
VELTER.

Clinique chirurgicale.

MM.
ÉCALLE.
METZGER.

Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.
CHAILLEY-BERT, agrégé Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
RUPPE Stomatologie.
WEIL-HALLE Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

*En témoignage de reconnaissance et
d'affection.*

A MES FRÈRES

A MA SŒUR

A TOUS MES PARENTS

A TOUS MES AMIS

A M. LÉVY-SOLAL

Chevalier de la Légion d'honneur
Professeur de Clinique obstétricale
Accoucheur des Hôpitaux

*Qui a bien voulu nous faire l'honneur
de présider cette thèse.*

A TOUS MES PROFESSEURS DE L'ÉCOLE
DE MÉDECINE DE RENNES ET DE LA FACULTÉ
DE PARIS

Étude sur le Diagnostic biologique des Anomalies de la Gestation

INTRODUCTION

Depuis de longues années d'innombrables chercheurs se sont consacrés à la recherche d'un moyen de diagnostic sûr et facile de la grossesse. Après des recherches où de grands noms de la science ont échoué, Aschheim et Zondek, en 1928, réussirent à mettre au point un procédé qui est la base du diagnostic biologique de la grossesse. Nous passerons en revue dans notre premier chapitre, les divers procédés préconisés en vue de ce diagnostic.

Tous les procédés actuellement utilisés sont basés sur la présence dans les humeurs de la femme enceinte d'une hormone gonadotrope. La provenance de cette hormone est actuellement discutée : on pensait tout d'abord, qu'elle prenait naissance dans le lobe antérieur de l'hypophyse, alors qu'aujourd'hui, on tend à lui assigner une origine placentaire. Peu nous importe d'ailleurs ce point encore obscur. Ce qui est certain, c'est que cette hormone n'existe en quantités dosables que pendant la gestation. Les quelques exceptions que l'on a notées prouvent encore la spécificité de la réaction.

Or, on pouvait se demander si ces méthodes de diagnostic ne pouvaient rendre service non seulement pour diagnostiquer les grossesses normales, mais aussi pour dépister certaines anomalies de la gestation. L'expérience a montré que cela était possible dans certains cas. Ceux-ci se divisent en trois catégories :

- a) augmentation quantitative de l'hormone gonadotrope gravidique ;
- b) disparition ou absence de la réaction, sans gestation en évolution ;
- c) existence d'une réaction en l'absence de signes cliniques d'une grossesse normale.

La première de ces éventualités correspond à une môle hydatiforme, la seconde à une interruption de la grossesse, la troisième enfin à une grossesse ectopique. Il est infiniment vraisemblable qu'avec le perfectionnement des techniques, on pourra encore dépister d'autres anomalies dans le gest.

Malgré la découverte récente de ces procédés, il existe déjà une littérature très riche, relatant leurs résultats, montrant la marge d'erreurs qu'ils comportent et les services qu'ils sont susceptibles de rendre. Ces services sont peut-être encore plus appréciables lorsqu'on envisage la pathologie obstétricale que dans le simple diagnostic de la grossesse normale. En effet, lorsqu'on sait l'importance d'un diagnostic précoce dans un chorio-épithéliome ou dans une grossesse tubaire, on est obligé de se persuader

des services éminents que peuvent rendre les procédés biologiques.

A la suite des travaux de Brouha et Simonnet, de Brindeau et ses élèves, etc., le diagnostic biologique de la grossesse est entré dans la pratique quotidienne courante. Lorsque les procédés quantitatifs seront d'un emploi plus aisé et moins coûteux, nul doute, qu'ils supplanteront les méthodes qualitatives actuellement utilisées d'une façon générale. En attendant l'avènement de ce stade, on peut dire que les méthodes biologiques ont rendu un service considérable à l'obstétrique.

CHAPITRE I

Le diagnostic biologique de la grossesse

Nous laissons ici complètement de côté les innombrables réactions qui ont été proposé avant 1928. Certaines d'entre elles ont un grand intérêt théorique, comme la réaction d'Abderhalden, mais aucune n'est suffisamment spécifique pour entrer dans la pratique courante.

La solution définitive du problème a été donnée par Aschheim et Zondek en 1928. Ces auteurs ont constaté que l'urine de la femme enceinte contient une substance qui injectée à la souris femelle impubère détermine chez cet animal la formation de follicules hémorragiques. Actuellement, cette méthode a fait ses preuves d'une façon absolue. S'il en existe de nombreuses variantes, c'est pour en diminuer la complexité et non pas pour en augmenter la sensibilité ou la spécificité qui sont hors de cause. En 1935, Aschheim a publié sa statistique personnelle portant sur 2.000 réactions. Or, les réactions positives ont indiqué une grossesse dans 98 p. 100 des cas et les réactions négatives ont correspondu à une absence de

grossesse en 99,5 p. 100 des cas. Une autre statistique réunie par Mazer et Goldstein, portant sur 2.807 cas donne 94 p. 100 de réactions positives exactes et 97 p. 100 de réactions négatives vérifiées par la clinique. Plus récemment, Mack et Agnew relatent 8.635 cas donnant des résultats exacts dans 96,6 p. 100 des cas. La moyenne de 11.345 résultats publiés jusqu'en 1935 donne des résultats corrects dans 98,2 p. 100 des cas. Dans la toute récente statistique d'Aschheim, le pourcentage des erreurs est encore plus bas ?

Parmi les modifications apportées à la réaction primitive, les plus importantes sont celles qui portent sur le choix de l'espèce animale. Ainsi, un certain nombre d'auteurs trouvent que le rat est plus sensible que la souris (Reiprich, Mull et Underwood). Mais l'animal qui est employé le plus couramment aujourd'hui, en particulier en France, est la lapine. En 1931, A. Brouha, en France et Friedman, en Amérique ont eu, en même temps l'idée d'utiliser la lapine qui présente l'avantage de supporter mieux les injections d'urine, de réagir plus rapidement et de moins exposer à certaines causes d'erreur. La lapine ne présente pas en effet de cycle œstral spontané. Celui-ci est déclenché chez cet animal par le coït. On peut donc utiliser des lapines de n'importe quel âge, ce qui représente une simplification notable. L'exactitude des résultats est à peu près du même ordre que chez la souris. Friedman et Lapham donnent 100 p. 100 de résultats exacts. En France, Gernez, puis Borrás ont constaté

la même proportion. King a réuni une statistique de 4.500 réactions et a constaté 1,8 p. 100 d'erreurs.

La technique à la souris, comme celle à la lapine, conservent leurs partisans. Si d'une façon générale on préfère la lapine, c'est pour des raisons de commodité et d'économie. Nous verrons aussi que la lapine est plus appropriée aux réactions quantitatives.

D'autres modifications portent sur le sexe de l'animal. L'hormone gravidique possède une action gonadotrope aussi bien sur les organes génitaux mâles que sur les organes génitaux femelles. Brouha, Hinglais et Simonnet utilisent la souris mâle impubère et relatent d'excellents résultats. White et Severance ont contesté la spécificité de cette méthode. Cette méthode a encore été modifiée par Zaharesco et Karaman sans avantage réel.

On sait que l'urine de la femme enceinte contient en dehors de l'hormone gravidique, une forte proportion de folliculine. Bien que la présence de cette substance soit beaucoup moins spécifique, on a tenté de l'utiliser en vue d'un diagnostic biologique. Mazer et Hoffman injectent l'urine chez la souris castrée et étudient les phénomènes d'œstrus au bout de quatre-vingt-seize heures par des frottis vaginaux.

Nous n'insistons pas sur les réactions basées sur le changement de coloration des poissons ou d'écailles de poissons isolés (Binet, Mandelstamm), sur les mélanophores de la grenouille (Konsulov), etc...

Des essais intéressants ont été tentés dans le sens des intra-dermoréactions. En 1936, Gruskin a cons-

taté que l'injection intradermique d'un extrait placentaire provoque une réaction cutanée erythémateuse chez la femme enceinte alors, qu'elle reste sans effet, chez les autres sujets. Schwartz a expérimenté récemment ce procédé et a trouvé 96 p. 100 de résultats positifs exacts et 90 p. 100 de résultats négatifs vérifiés. Gilfillen et Gregg ont utilisé pour l'intra-dermo-réaction l'hormone gonadotrope anté-hypophysaire. Malgré les bons résultats annoncés par les auteurs, la totalité de ceux qui ont tenté d'employer la méthode en annoncent l'insuffisance (Messinger, Gersh, etc...

On a également étudié récemment certaines réactions chimiques et, malgré l'incertitude des résultats actuels, il n'est pas douteux que l'avenir devra s'orienter dans ce sens. Nous n'insistons pas sur la réaction qui est basée sur la présence de l'histidine dans l'urine de la femme enceinte (Voge, Kapeller-Adler, etc.). Cette réaction, fort séduisante à cause de sa simplicité, ne semble pas suffisamment sensible.

Les réactions chimiques les plus intéressantes sont celles qui semblent se baser sur la présence des hormones. Ainsi, Visscher et Bowman ont publié en 1934, une réaction assez compliquée dont le résultat est apprécié à la fois par la coloration et par la formation d'un précipité. Ni la méthode originale des auteurs ni les procédés modifiés de Menken ou de Friedrich ne semblent encore donner des résultats suffisamment sûrs. Cette réaction serait due à la présence d'hormone gravidique.

La réaction colorée de Schmulowitz et Wylie

serait basée sur la présence de folliculine. Selon Pin-
cus, cette réaction ne donnerait des résultats intéres-
sants que dans les grossesses avancées. Son intérêt
pour nous réside dans la possibilité d'une apprécia-
tion quantitative, comme nous le verrons dans un ins-
tant.

Nous ne faisons que mentionner d'autres réactions
proposées ; hypercholestérinémie, réaction oculaire de
Bercovitz, frottis vaginaux, étude de la contraction
utérine par l'injection d'extrait rétropituitaire, etc.

CHAPITRE II

Les réactions quantitatives

Toutes les méthodes que nous avons rapidement décrites au cours du chapitre précédent sont des méthodes purement qualitatives. Elles ne permettent que deux réponses : positive ou négative, indiquant la présence ou l'absence d'une grossesse. Or, à mesure que nos connaissances avançaient la nécessité d'une méthode quantitative se faisait de plus en plus sentir. En effet, tous ceux qui pratiquaient les réactions biologiques ont pu remarquer que dans certains cas, la réaction était plus intense que dans d'autres et l'on a cherché à établir les relations entre l'intensité de la réaction et les manifestations cliniques.

Ainsi, dès 1930, Zondek a mis au point une méthode de dosage de l'hormone gravidique sur la souris. L'unité de cette hormone fut définie par la plus petite quantité d'urine permettant de déterminer les modifications ovariennes caractéristiques. Cette quantité, répartie en 3 injections quotidiennes pendant trois jours, doit déterminer en cinq jours, l'apparition de follicules hémorragiques. Dans cette réaction, plus encore que dans la réaction qualitative, on doit

veiller à ce que les souris soient impubères (âgées de moins de 11 jours et pesant de 7 à 8 gr.).

Hinglais, Bourha et Simonnet ont tenté de faire une application quantitative de leur réaction sur le souriceau mâle impubère. Ici, c'est la pesée des vésicules séminales qui fournit le test. Au point de vue de la commodité cette méthode offre encore plus d'inconvénients que celle de Zondek et Aschheim.

La meilleure méthode quantitative est certainement celle de Brindeau et Hinglais. Ces auteurs utilisent le procédé de Brouha-Friedman sur la lapine. Cette méthode a l'avantage de la simplicité, de la rapidité et de l'exactitude. L'unité est définie comme suit : c'est la plus petite quantité d'hormone qui en une seule injection intraveineuse détermine chez une lapine de 2 kgr., sacrifiée au bout de quarante-huit heures, la formation d'un seul follicule hémorragique.

Weemersch, Bourg et Rocmans ont eu recours à un procédé analogue, mais leur unité est définie d'une façon différente : c'est « la plus petite quantité d'hormone qui, injectée dans les veines d'une lapine impubère pesant de 1.400 à 1.600 gr. provoque, au bout de quarante-huit heures une réaction-limite, caractérisée par l'apparition souvent, mais pas toujours unilatérale, de follicules hémorragiques petits, peu nombreux (2 à 3), caractérisée aussi par une tuméfaction légère de l'ovaire et une congestion minime de l'utérus. » Cette définition nous paraît moins précise que celle de Brindeau.

Un point sur lequel Brindeau et Hinglais insistent est la nécessité de recourir au sérum ou au plasma pour faire les dosages. La concentration urinaire de l'hormone gravidique varie considérablement au cours de la journée, tandis que la teneur du sang reste constante. Néanmoins, à condition d'utiliser l'urine du matin qui a, à peu près la même concentration que le sang, on peut faire la réaction sur l'urine. Les résultats seront toujours plus sûrs avec le sang.

En pratique, le dosage est fait sur six lapines du même poids. On injecte aux animaux des quantités d'urine ou de sérum croissantes. Remlinger et Bailly donnent les chiffres suivants :

1 ^{re} lapine.....	0,4	cm ³	d'une dilution à 1 p. 10
2 ^e lapine.....	1	cm ³	—
3 ^e lapine.....	0,3	cm ³	—
4 ^e lapine.....	0,75	cm ³	urine ou sérum pur
5 ^e lapine.....	2,5	cm ³	—
6 ^e lapine.....	20	cm ³	—

Sur les animaux sacrifiés, on examine ensuite les ovaires et l'on cherche la réaction-limite. Selon la dose injectée à l'animal qui présente cette réaction-limite, il est facile de calculer la concentration de l'humeur en hormone gravidique.

A l'aide de cette méthode, Brindeau et ses collaborateurs ont pu déterminer le taux normal de l'hormone gravidique au cours de la grossesse. Sauf au voisinage du terme où il subit une baisse appréciable, ce taux varie de 1.333 à 4.333 unités par litre. La

moyenne est environ de 2.500. Pour transformer la valeur des unités-lapine en unités-souris, il faut multiplier ces chiffres par 10.

Lorsqu'on sait que normalement, en dehors de la grossesse, la teneur en hormone gravidique varie de 5 à 25 unités (Drabkin), on voit qu'il existe une marge suffisante. Nous verrons d'ailleurs qu'il existe de larges variations pathologiques également.

Une réaction chimique, la réaction colorimétrique de Schmulovitz et Wylie a également reçu des applications quantitatives. Nous avons vu que cette réaction était basée sur la présence de folliculine dans les urines et ne pouvait de ce fait être employée que dans les grossesses avancées. La coloration dans cette réaction est comparée à celle d'une solution de chlorure ferrique à 33 p. 100. Savage et Wylie ont défini à l'aide de cette méthode des unités « ferriques ». En moyenne, il y a 80 unités ferriques dans l'urine. Les auteurs ont émis l'hypothèse que lorsque ce taux baisse au-dessous d'une certaine valeur (50 unités) il existe un trouble pathologique. C'est tout particulièrement dans l'éclampsie et dans les états pré-éclamptiques qu'on observerait ces chiffres anormalement bas, et ceci permettrait de prévoir la survenue de complications toxiques de la grossesse. Ces données ne sont pas encore actuellement confirmées et selon Weisman les variations normales de la réaction seraient assez grandes pour exposer à des erreurs.

CHAPITRE III

Diagnostic de la môle hydatiforme et du chorio-épithéliome

Le cas typique où les réactions biologiques peuvent rendre un service considérable est celui de la môle hydatiforme et du chorio-épithéliome. On sait que ces deux formations se développent aux dépens des villosités choriales. Si on l'admet, ainsi qu'on tend à le faire de plus en plus, que l'hormone gravidique est produite par ce tissu, il était logique de supposer une surproduction d'hormone dans les cas d'hyperplasie. C'est ce que l'expérience a vérifié. Les dosages de Brindeau et Hinglais ont montré des taux de 25.000 à 100.000 unités chez des malades atteintes de chorio-épithéliome ou de môle hydatiforme.

Cliniquement, les faits évoluent généralement de la façon suivante : l'hyperactivité placentaire aboutit à la formation d'une môle. La grossesse molaire n'arrive jamais à terme et l'avortement survient aux environs du sixième mois. Le fœtus succombe, mais son expulsion peut être traînante. Si cette expulsion est complète et s'il ne reste pas dans l'utérus des fragments de villosités hyperplasiées, le processus est

terminé et il n'y a pas de complications à craindre. Mais si des fragments molaire restent dans l'utérus, ceux-ci deviennent le point de départ d'un chorio-épithéliome, tumeur extrêmement maligne donnant des métastases rapides.

On comprend donc l'intérêt primordial qui s'attache au diagnostic de ces formations, car ce diagnostic entraîne des sanctions thérapeutiques dont dépend la vie de la malade.

Maros dans sa thèse résume le problème clinique de ces cas de la façon suivante : ce qu'il importe de savoir, ce sont les points suivants :

- « 1^o Est-on en présence d'une môle ?
- 2^o L'œuf est-il vivant ou mort ?
- 3^o L'expulsion a-t-elle abouti à l'évacuation complète de l'utérus ?
- 4^o Y a-t-il dégénérescence épithéliomateuse ? »

Or, la réaction biologique quantitative peut fournir une réponse satisfaisante à chacune de ces questions. Dès 1929, Mazer et Edeiken ont noté une élévation importante du taux hormonal dans la môle. Ces auteurs ont montré également que la persistance de la réaction biologique après l'accouchement ou l'avortement ou encore sa réapparition par la suite sont un signe de dégénérescence chorio-épithéliomateuse. Enfin, la persistance de la réaction après une intervention chirurgicale est un signe de métastase.

La contribution la plus importante à cette question est due à Brindeau et Hinglais. Ces auteurs ont

montré que dans la môle, la concentration hormonale du sang était toujours supérieure à 60.000 unités. Ce chiffre est caractéristique de la môle en évolution. Lorsque le fœtus meurt et la môle cesse d'évoluer, le taux hormonal baisse, tout en restant supérieur à celui d'une grosse normale.

Après l'évacuation de l'utérus, Brindeau admet deux éventualités :

a) L'évacuation entraîne une chute rapide du taux de l'hormone gravidique et, si l'évacuation a été complète, ce taux redevient normal en trois semaines environ. A ce moment-là, la réaction qualitative est complètement négative ;

b) Dans d'autres cas, après une baisse analogue, le taux hormonal se stabilise à un niveau relativement élevé (500 à 2.000 unités). La chute se poursuit lentement et la concentration hormonale ne devient tout à fait normale qu'au bout de trois mois.

Ces 2 cas se produisent lorsque la malade doit guérir sans complications. Qu'est-ce qui se passe lorsque la môle évolue vers une dégénérescence maligne? Certains auteurs pensent que la persistance d'une réaction biologique positive suffit pour affirmer la menace de chorio-épithéliome (Bourg). Selon Brindeau, cette persistance ne suffit pas. Cet auteur insiste sur la nécessité de suivre la malade par des réactions quantitatives. Si, de cette façon, on constate après une baisse, une augmentation hormonale, le diagnostic d'épithéliome est à peu près certain. Cepen-

dant Kimbrough, Hubermann, puis Cosgrove ont observé de tels cas, sans qu'ils aient jamais vu apparaître la tumeur maligne. Il s'agit ici de cas exceptionnels dont l'explication nous échappe pour le moment.

Dans l'ensemble, ainsi que cela ressort de la statistique de Brindeau, d'une observation de Mathieu et Palmer et la plupart des cas de Cosgrove. On voit donc que le dosage de l'hormone gravidique peut rendre des services très importants dans ces anomalies graves de la gestation.

CHAPITRE IV

Interruptions de la grossesse

Les dosages effectués par Brindeau et Hinglais leur ont permis de distinguer trois zones pour l'interprétation des réactions :

« Une première zone, allant de 0 à 1.000 unités-lapine environ, qui est la zone du fœtus mort, ou certain, ou probable.

« Une seconde zone allant de 1.000 U.-L. à 4.500 U.-L. environ et qui est la zone de la grossesse biologiquement normale.

« Une troisième zone — de 30.000 U.-L. à 100.000 U.-L. et davantage — qui est la zone de la dégénérescence molaire ou de ses complications. »

Après avoir étudié dans le chapitre précédent cette troisième zone, nous allons envisager maintenant la première zone, celle de l'hypoactivité placentaire. Chosson et Donnet qui ont particulièrement étudié les réactions de cette zone, la subdivisent en trois :

« De 0 à 100 nous plaçons une zone de résultats incertains ; de 100 à 700 ou 800 U.-L. nous inscrivons la grossesse interrompue ; de 800 à 1.000 une deuxième zone des résultats incertains. »

A la suite de l'étude des 32 observations de Chos-

son et Donnet, on peut conclure que le taux hormonal s'abaisse très vite, dès que le fœtus a succombé ou a été expulsé. Il est cependant impossible d'établir une proportionnalité nette entre l'intervalle qui s'est écoulé depuis l'interruption de la grossesse et le taux hormonal. Le temps que met celui-ci à s'abaisser semble en effet, très variable. Selon Bishop, la réaction devient négative entre le dixième et le vingt-quatrième jour après l'interruption de la grossesse, mais cet auteur a vu des cas où la réaction persistait encore trois mois après l'avortement. Selon cet auteur, un test plus précoce serait l'abaissement du taux de la folliculine, se produisant en quelques jours.

Un taux hormonal bas, surtout lorsqu'il est dans la deuxième zone incertaine, ne permet pas de poser un pronostic ferme. Brindeau et Hinglais ont observé des cas où la grossesse a pu être menée à bien, malgré un chiffre très bas de 750 U.-L. Cette femme a présenté des métrorragies, indiquant une sorte d'instabilité de la fixation du fœtus. Dans un autre cas semblable, il s'agissait également d'une femme enceinte qui présentait des métrorragies. Un premier dosage a donné 750 U.-L., faisant craindre une interruption de la grossesse. Or, un nouveau dosage dix jours après, a donné 1.000 unités et la grossesse a pu se poursuivre normalement.

Lorsqu'on comprend en effet, la signification exacte de l'hormone gravidique, il apparaît clairement que le taux de cette hormone et les données cliniques peuvent ne pas concorder complètement. En effet, la

concentration en prolactine est proportionnelle d'une part à la quantité de villosité chorionale, d'autre part à sa vitalité. Dans le cas de môle ou de chorio-épithéliome, l'énorme augmentation d'hormone qu'on trouve est due, sans aucun doute à l'hyperplasie des villosités. En admettant que chaque cellule produise une quantité définie d'hormone, la masse totale de celle-ci augmente à mesure que les villosités augmentent en nombre. Il y a peut-être aussi une question de vitalité. En effet, ce tissu chorion qui est capable de s'implanter dans l'utérus et continuer à proliférer en l'absence du fœtus doit avoir une vitalité accrue ou tout au moins se trouver dans des conditions biologiques particulières.

De même, dans les taux hormonaux bas, ces deux mêmes facteurs interviennent : il peut y avoir insuffisance placentaire quantitative ou qualitative. Dans ces cas, un taux anormalement bas peut être, soit la conséquence de la mort de l'œuf, comme cela est vraisemblable dans les avortements provoqués, ou bien encore indiquer la cause même de l'interruption de la grossesse. Il y a sans aucun doute, des grossesses qui ont dès le début une insuffisance hormonale et c'est précisément cette insuffisance qui déterminera l'avortement.

L'importance de la réaction biologique est précisément de nous renseigner sur cette hypoactivité placentaire et nous permettre de prévoir une interruption possible de la grossesse afin d'essayer de la prévenir dans la mesure de nos moyens.

CHAPITRE V.

Le diagnostic biologique dans la grossesse extra-utérine.

Après avoir étudié dans quelle mesure les réactions biologiques peuvent rendre compte des anomalies de la gestation par hypo ou hyperactivité placentaire, nous allons examiner une toute autre application de ces méthodes. Il s'agit des services que peut rendre la réaction biologique dans les divers problèmes cliniques posés par les grossesses ectopiques.

Deux observations de Proust et Lejeune nous donneront des exemples à cet égard.

1^{re} OBSERVATION.

Dans une première observation il s'agissait d'une femme qui se plaignait de pertes sanglantes irrégulières, de douleurs hypogastriques sourdes à type de colique. Elle présentait souvent un état syncopal. A l'examen, on trouve une masse pelvienne douloureuse, mal délimitée sur le côté gauche de l'utérus. Le pouls est rapide. On fait le diagnostic de grossesse extra-utérine, diagnostic confirmé par la réaction biologique. On sait en effet, que ces grossesses

ont une réaction biologique comme les grossesses normales, puisqu'il existe un placenta. On intervient chirurgicalement et l'on trouve effectivement une grossesse extra-utérine.

2^e OBSERVATION.

La deuxième observation donne la preuve cruciale de la valeur clinique de la réaction biologique dans la grossesse extra-utérine. Elle concerne une femme qui présentait tout d'abord de l'aménorrhée qui ont fait place à des métrorragies. L'ensemble en imposait pour une fausse couche. Or, cette femme a été prise ensuite de douleurs utérines à type de coliques intermittentes. A l'examen, on constatait un corps utérin augmenté de volume, donnant l'impression d'une grossesse de deux mois. Il était refoulé à droite, par une masse un peu douloureuse, située à droite, de la taille d'un œuf de poule. Pouls normal. Température normale. On fait le diagnostic de grossesse tubaire et l'on opère. A l'intervention on tombe sur une salpingite bilatérale surtout marquée à droite. Une réaction biologique, commencée avant l'intervention donne un résultat négatif.

Ces deux exemples montrent les services que peut rendre le diagnostic biologique dans la grossesse extra-utérine. Bien entendu, il ne peut avoir de l'intérêt dans le diagnostic de la forme cataclysmique, mais dans les cas de grossesse tubaire enkystée rompue ou en instance de se rompre, ses indications peuvent être précieuses. De nombreux auteurs ont publié des statistiques au sujet de sa valeur.

Dans des grossesses ectopiques vérifiées à l'opération Aschheim a trouvé 16 résultats positifs et 6 négatifs. Ces derniers étaient des œufs morts. Ammon a étudié 26 cas où le diagnostic clinique était celui de grossesse ectopique. Dans 10 cas, la réaction biologique était négative et il ne s'agissait effectivement pas de grossesse extra-utérine. Il y a eu 14 réactions positives, toutes correspondant à une grossesse ectopique. Il y a eu 2 résultats négatifs, malgré l'existence d'une telle grossesse, mais dans les 2 cas l'œuf était mort.

Brindeau et Hinglais ont pu constater une réaction positive, le deuxième jour, de la première période menstruelle supprimée et une autre, avant même que la suppression des règles ait été constatée.

Tous ces cas montrent qu'une réaction positive peut aider le diagnostic avec toutes les affections annexielles qui constituent une cause d'erreur fréquente. Elle laisse subsister le doute lorsqu'on hésite, entre une grossesse normale et une grossesse extra-utérine.

Nous avons vu, par contre, qu'une réaction négative ne permet pas d'éliminer le diagnostic de grossesse extra-utérine, car il peut s'agir d'un œuf mort. La persistance de la positivité de la réaction est aussi variable dans l'avortement ectopique que dans l'interruption d'une gestation utérine. Les observations de Ware et Main et de Mac Grégor ont montré que la durée de sa persistance dépend du sort du placenta. Tant que celui-ci n'est pas éliminé, la réaction reste

positive et dans certains cas, cela peut durer des mois.

Les cas les plus intéressants sont ceux où l'on a pu suivre les femmes par des réactions répétées et assister ainsi à la mort du fœtus (Chosson et Donnet). Dans tous les cas d'ailleurs, lorsqu'on sait combiner judicieusement les données de la clinique et celles du laboratoire, la méthode biologique peut rendre de grands services.

CHAPITRE VI

Valeur clinique de la réaction biologique en pathologie obstétricale

« Evaluer le taux de l'hormone gravidique dans le sérum, c'est obtenir un renseignement précis sur le degré de la vitalité placentaire et, partant, sur la physiologie de l'œuf ». Cette phrase de Brindeau donne exactement le principe sur lequel doit être basé l'interprétation des résultats fournis par les méthodes biologiques.

Lorsqu'on n'emploie pas les méthodes quantitatives, une réaction positive signifie que les humeurs contiennent une quantité notable d'une hormone qui ne peut provenir que d'un tissu placentaire. A part les quelques exceptions sur lesquelles nous n'insistons pas ici (chorio-épithéliome du testicule, kyste lutéinique de l'ovaire, etc.), l'existence de ce taux hormonal est un signe certain de grossesse. Au point de vue des anomalies de la grossesse, cette réaction peut donc permettre de faire le diagnostic de grossesse extra-utérine lorsqu'on hésite entre celle-ci et une affection du petit bassin.

Les renseignements cliniques fournis par l'étude quantitative sont plus variés et plus sûrs. Nous ne revenons pas ici sur les différentes zones de la réaction. Répétons seulement qu'un taux hormonal bas indique une insuffisance placentaire ou un fœtus mort. Nous avons discuté dans un chapitre précédent les deux interprétations possibles de ces résultats : mort accidentelle du fœtus et dégénérescence placentaire consécutive ou bien insuffisance placentaire primitive entraînant ou non la mort du fœtus. Le chiffre de l'hormone gravidique peut permettre, dans une certaine mesure, de choisir entre ces deux hypothèses : au-dessous de 750 U.-L. il est plus vraisemblable qu'il s'agit de la mort du fœtus et entre 750 et 1.000 on penche plutôt vers une faiblesse placentaire.

Mais les résultats les plus importants et les plus précis sont fournis dans les cas où le taux hormonal est augmenté. Selon Brindeau, au-dessus de 60.000 unités la môle hydatiforme est à peu près certaine. Dans la zone qui s'étale entre 4.500 (limite supérieure de la grossesse normale) et les doses très fortes, il s'agit certainement d'états pathologiques qui ont été encore mal étudiés au point de vue de leurs rapports avec l'hormone gravidique. Certaines observations montrent cependant que cette hyperactivité placentaire correspond à des grossesses toxiques. Ainsi, dans 3 cas de vomissements incoercibles Brindeau a trouvé respectivement 7.000, 10.000 et 13.000 unités-lapine d'hormone gravidique.

Les cas où les méthodes biologiques donnent les

renseignements les plus intéressants sont ceux où la femme enceinte pouvait être suivie de près par des réactions quantitatives répétées. C'est plus l'évolution de sa courbe qui donne des indications que la valeur absolue du chiffre trouvé une fois. C'est ainsi qu'on peut faire le diagnostic précoce du chorioépithéliome ou de ses métastases, c'est ainsi qu'on peut saisir le moment où la grossesse s'interrompt et appliquer les moyens thérapeutiques au moment même où ils agissent avec le maximum de chances de succès.

On comprend cependant que jusqu'ici la complexité des techniques, leur longue durée, leur prix assez élevé n'ont permis leur utilisation rationnelle que dans des cas rares. Espérons qu'un avenir prochain nous dotera de moyens faciles et rapides permettant leur mise en œuvre systématique.

CONCLUSIONS

1^o Parmi les innombrables réactions proposées pour le diagnostic biologique de la grossesse et de ses anomalies, seules les méthodes basées sur la recherche de l'hormone gravidique gonadotrope présentent toutes les garanties de sécurité. Ces réactions peuvent rendre de réels services dans le diagnostic de certaines grossesses anormales ;

2^o Ce sont surtout les réactions quantitatives qui donnent des renseignements intéressants. En effet, le taux de l'hormone gravidique dans le sang ou dans l'urine (dans des conditions déterminées) dépend essentiellement de l'abondance et de la vitalité du tissu placentaire. Les variations du taux donnent donc une idée nette sur la fixation du fœtus, sa vie, ainsi que sur une éventuelle hyperplasie des villosités choriales ;

3^o Un taux très élevé d'hormone constitue un argument de grande valeur en faveur d'une môle hydatiforme dont l'évolution peut ensuite être suivie par des dosages successifs. On peut ainsi faire le diagnostic du chorio-épithéliome à un stade très précoce au moment où une intervention peut sauver la malade.

4° L'abaissement du taux indique une probabilité de la mort du fœtus ou tout au moins une menace d'interruption de la grossesse. L'intervalle entre la mort du fœtus et la chute hormonale est variable.

5° Une réaction hormonale positive permet de trancher le diagnostic important et souvent difficile entre une grossesse extra-utérine et les affections pelviennes. Cependant, la négativité de la réaction n'exclut pas la possibilité d'une grossesse ectopique avec œuf mort.

6° Les indications cliniques de la méthode biologique sont donc importantes et précises en pathologie obstétricale. Ces indications seront certainement plus nombreuses encore lorsque des méthodes faciles et rapides permettront un emploi systématique de cette méthode.

Vu : le Président de la thèse,

LÉVY-SOLAL

Vu : le Doyen,

TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ASCHEIM. — *Amer. Journ. Med. Assoc.*, 1935, t. 104, p. 1324.
- BISHOP. — *Lancet*, 1935, t. 2, p. 364.
- BORRAS. — *C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. 111, p. 819.
- BRINDEAU, HINGLAIS et HINGLAIS. — *Bull. Acad. Méd.*, t. 110, p. 108, et *Press. méd.*, 3 mai 1933.
- BROUHA, HINGLAIS et SIMONNET. — *Bull. Acad. Méd.*, 1930, t. 103, p. 150.
- CHOSSON et DONNET. — *Presse Méd.*, 2 juin 1934.
- DRABKIN et GOLDSCHMIDT. — *Amer. Journ. Obst. and Gynec.*, 1937, t. 34, p. 634.
- FRIEDMAN et LAPHAM. — *Amer. J. Obst. and Gynec.*, 1931, t. 21, p. 404.
- GERNEZ. — *Ann. Méd. Lég.*, 1934, t. 14, p. 648.
- GERSH. — *Amer. J. Obst. and Gynec.*, 1938, t. 35, p. 301.
- GILFILLIN et GREGG. — *Amer. J. Obst. and Gynec.*, 1936, t. 32, p. 498.
- KAPPELLER ADLER. — *Klin. Woch.*, 1934, p. 21.
- MACGREGOR. — *Amer. Journ. Obst. and Gynec.*, 1937, t. 34, p. 1030.
- MAZER et GOLDSTEIN. — *Clinical Endocrinology of the Female*, 1933.
- MAROS. — Thèse de Paris, 1938.
- PROUST et LEJEUNE. — *Gynécol. et Obst.*, décembre 1931.
- SAVAGE et WYLIE. — *Amer. J. Obst. and Gyn.*, 1937, t. 33, p. 771.

SCHMULOWITZ et WYLIE. — *Journ. Lab. et Clin. Med.*, 1935, t. 21, p. 210.

VIGNES. — *Presse Méd.*, 16 sept. 1933.

VISSCHER et BOWMAN. — *Proc. Soc. exper. Biol.*, 1934, t. 31, p. 764.

WARE et MAIN. — *Amer. J. Obst. and Gyn.*, 1934, t. 27, p. 756.

WEERMERSCH, BOURG et ROCMANS. — *Bruxelles-Méd.*, 26 mars 1933.

WEISMAN. — *Amer. J. Obst. and Gyn.*, 1938, t. 35, p. 360.

3139. — Imp. de la Fac. de Méd., Jouve et Cie, 15, rue Racine, Paris. — 2-1939
